

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/003480

International filing date: 02 March 2005 (02.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2004-061202  
Filing date: 04 March 2004 (04.03.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 07 April 2005 (07.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

14.3.2005

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日            2 0 0 4 年   3 月   4 日  
Date of Application:

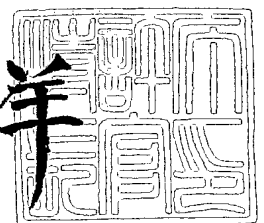
出 願 番 号            特 願 2 0 0 4 - 0 6 1 2 0 2  
Application Number:  
[ST. 10/C] :            [ J P 2 0 0 4 - 0 6 1 2 0 2 ]

出      願      人            三 菱 瓦 斯 化 学 株 式 会 社  
Applicant(s):

2 0 0 5 年   3 月   9 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川 洋



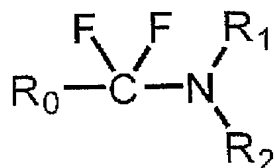
【書類名】 特許願  
【整理番号】 P2004-049  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 C07C 31/34  
【発明者】  
    【住所又は居所】 北海道札幌市北区北 1 3 条西 8 丁目  
    【氏名】 原 正治  
【発明者】  
    【住所又は居所】 北海道札幌市北区北 1 3 条西 8 丁目  
    【氏名】 福原 彊  
【特許出願人】  
    【識別番号】 000004466  
    【氏名又は名称】 三菱瓦斯化学株式会社  
【代理人】  
    【識別番号】 100117891  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 永井 隆  
【手数料の表示】  
    【予納台帳番号】 025737  
    【納付金額】 21,000円  
【提出物件の目録】  
    【物件名】 特許請求の範囲 1  
    【物件名】 明細書 1  
    【物件名】 要約書 1  
    【包括委任状番号】 0102335

## 【書類名】特許請求の範囲

## 【請求項 1】

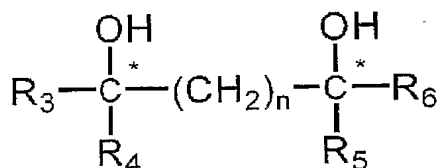
一般式 1 で表されるフルオロアミンと一般式 2 で表される光学活性ジオールを反応させることを特徴とする、一般式 3 で表される光学活性フルオロ化合物の製造方法。

## 【化 1】



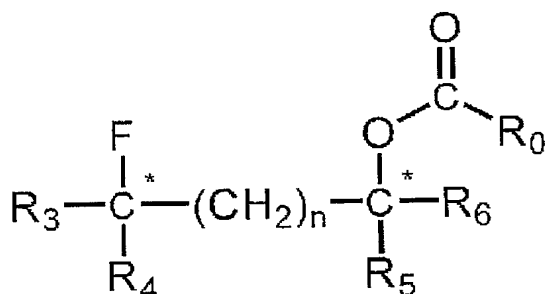
(1)

## 【化 2】



(2)

## 【化 3】



(3)

(但し、一般式 1 における  $\text{R}_0$ 、 $\text{R}_1$  及び  $\text{R}_2$  は水素原子、若しくは置換基を有することのあるアルキル基又はアリール基であり、それぞれが同一でも異なってもよい。また、 $\text{R}_0$ 、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$  の二つ以上が結合して環を形成していてもよい。一般式 2 及び 3 における  $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$ 、及び  $\text{R}_6$  は水素原子、若しくは置換基を有することのあるアルキル基又はアリール基であり、これらが結合している炭素原子は何れも不斉炭素となっている。 $n$  はゼロ以上の整数を示す。)

## 【請求項 2】

一般式 1 で表されるフルオロアミンの  $\text{R}_0$  が 3-メチルフェニル基又は 2-メトキシフェニル基であり、 $\text{R}_1$  及び  $\text{R}_2$  がエチル基である、請求項 1 に記載の光学活性フルオロ化合物の製造方法。

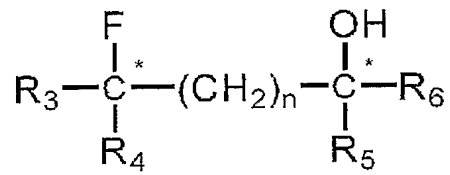
## 【請求項 3】

反応を熱的に、若しくはマイクロ波及び／又はマイクロ波近傍の電磁波の照射下で行う、請求項 1 又は 2 に記載の光学活性フルオロ化合物の製造方法。

## 【請求項 4】

請求項 1 から 3 の何れかに記載した方法によって製造された光学活性フルオロ化合物を加水分解する、一般式 4 で表される光学活性フルオロアルコールの製造方法。

【化 4】



(4)

(但し、一般式 4 における  $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$ 、及び  $\text{R}_6$  は水素原子、若しくは置換基を有することのあるアルキル基又はアリール基であり、これらが結合している炭素原子は何れも不斉炭素となっている。 $n$  はゼロ以上の整数を示す。)

【書類名】明細書

【発明の名称】光学活性フルオロ化合物の製造方法

【技術分野】

【0001】

本発明は光学活性フルオロ化合物の製造方法、特に光学活性ジオールの保護基導入を伴う選択的モノフルオロ化合物の製造方法に関するものである。光学活性フルオロヒドリン、或いは光学活性フルオロアルコールは医薬、農薬の他、機能化学品の原料として有用な化合物である。

【背景技術】

【0002】

フルオロヒドリン類はエポキシ化合物にHF、HF/ピリジン、 $\text{KHF}_2$ 等を作用させることにより、容易に合成できることが知られている（非特許文献1、2参照）。しかし、フッ素原子が不斉炭素原子に結合している光学活性フルオロヒドリン化合物を得ようとした場合、上記方法では特定の光学異性体を選択的に合成することは難しく、異性体混合物となる。その中から目的とする光学異性体を分離するには、光学分割等の複雑な精製操作を必要とし、最終的に光学純度の高い製品を高収率で得ることは難しい。

【0003】

有機化合物の特定部位にフッ素原子を導入する方法として、フッ素化剤を利用する方法が知られている。フッ素化剤としては、形式上フッ素カチオンを発生する求電子的フッ素化剤とフッ素アニオンを発生する求核的フッ素化剤の二つに大別される。これらの内、求核的フッ素化剤としてはHFをはじめとして様々な化合物が知られているが、中でもジエチルアミノ三フッ化硫黄（DAST）、2,2-ジフルオロ-1,3-ジメチルイミダゾリジン（DFI）等はアルコールと反応させた場合、緩やかな条件で酸素原子をフッ素原子で求核置換できることが知られている（非特許文献3、4、5参照）。そこで、光学活性ジオール類を原料として、これらのフッ素化剤を作用させることにより光学活性フルオロヒドリンを合成する方法が考えられるが、ジオールの水酸基を一つだけ選択的にフッ素化するのは難しく、水酸基が全てフッ素化されたジフルオロ化合物等の目的物以外のものが生成しやすいため適当な方法とは言えない（非特許文献6、特許文献1参照）。従ってジオール類を選択的にフッ素化する場合は一方の水酸基の反応のみを促進する必要がある。しかし、選択的な保護基の導入も困難な場合が多いのが現状である。この様に従来はジオールの水酸基に対し、保護基の導入と一方の水酸基のみを選択的にフッ素化する技術は知られておらず、光学活性フルオロヒドリン類を光学的に高純度、且つ高収率で得ることは極めて困難であった。

【非特許文献1】Tetrahedron Letters, vol. 31, No. 49, 1990, pp 7209-7212

【非特許文献2】Journal of Fluorine Chemistry, vol. 16, 1980, pp 540-541

【非特許文献3】Journal of Organic Chemistry, vol. 40, No. 5, 1975, pp 574-578

【非特許文献4】ファインケミカル, vol. 31, No. 10 (2002) pp 5-12

【非特許文献5】化学と工業, 第55巻, 第3号 (2002) pp 259-262

【非特許文献6】Journal of the Chemical Society Perkin Transactions 2, 4, 1995, pp 861-866.

【特許文献1】特開平11-181022号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明の目的は、光学活性ジオールから選択的に光学活性モノフルオロアルコールを製造可能な、光学活性フルオロ化合物を光学的に高純度かつ高収率で、しかも簡便に製造で

きる方法を提供することにある。

### 【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 5 】

本発明者らは上記課題を解決するため鋭意検討を重ねた結果、光学活性ジオール類を原料とし、特定のフルオロアミンを用いて、熱的に、若しくはマイクロ波及び／又はマイクロ波近傍の電磁波の照射下で反応させることにより、目的とする光学活性フルオロ化合物が高選択的に生成することを見出し、本発明を完成するに至った。

【 0 0 0 6 】

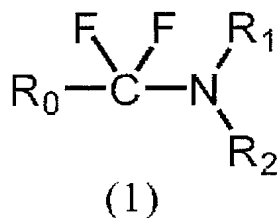
本発明の方法によれば、S<sub>N</sub>2機構で反応することにより、原料の光学活性ジオール類の一方の水酸基のみが選択的にフッ素置換され、かつ立体配置が反転した構造の光学活性フルオロ化合物を得ることができる。もう一方の水酸基はフルオロアミンとの反応によりエステル結合を形成するので、保護基を導入する目的に適っている。さらに必要に応じて得られた光学活性フルオロ化合物に対し、加水分解やエステル交換等の公知の方法を施すことにより、容易に光学活性フルオロヒドリン、或は光学活性フルオロアルコールを得ることが出来る。

【 0 0 0 7 】

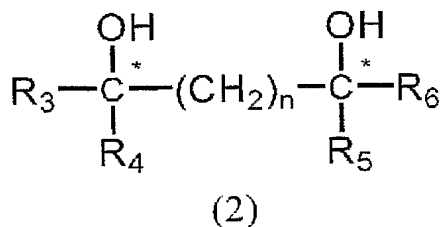
即ち、本発明は光学活性ジオール類を一般式 1 に示すフルオロアミンと反応させる (1) から (4) に示す光学活性フルオロ化合物の製造方法に関する。

(1) 一般式1で表されるフルオロアミンと一般式2で表される光学活性ジオールを反応させることを特徴とする、一般式3で表される光学活性フルオロ化合物の製造方法。

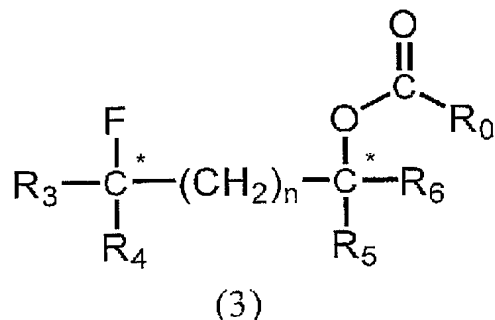
## 【化5】



【化6】



【化 7】



(但し、一般式 1 における  $R_0$ 、 $R_1$  及び  $R_2$  は水素原子、若しくは置換基を有することのあるアルキル基又はアリール基であり、それぞれが同一でも異なってもよい。また、 $R_0$ 、 $R_1$ 、 $R_2$  の二つ以上が結合して環を形成していてもよい。一般式 2 及び 3 における  $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、及び  $R_6$  は水素原子、若しくは置換基を有することのあるアルキ

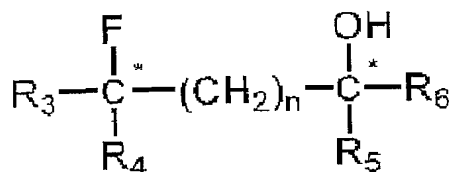
ル基又はアリール基であり、これらが結合している炭素原子は何れも不斉炭素となっている。n はゼロ以上の整数を示す。)

(2) 一般式 1 で表されるフルオロアミンの R<sub>0</sub> が 3-メチルフェニル基又は 2-メトキシフェニル基であり、R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> がエチル基である、(1) に記載の光学活性フルオロ化合物の製造方法。

(3) 反応を熱的に、若しくはマイクロ波及び／又はマイクロ波近傍の電磁波の照射下で行う、(1) 又は (2) に記載の光学活性フルオロ化合物の製造方法。

(4) (1) から (3) の何れかに記載した方法によって製造された光学活性フルオロ化合物を加水分解する、一般式 4 で表される光学活性フルオロアルコールの製造方法。

【化 8】



(4)

(但し、一般式 4 における R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、及び R<sub>6</sub> は水素原子、若しくは置換基を有することのあるアルキル基又はアリール基であり、これらが結合している炭素原子は何れも不斉炭素となっている。n はゼロ以上の整数を示す。)

【発明の効果】

【0008】

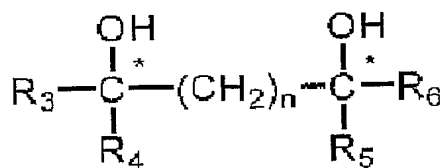
本発明に示す光学活性ジオール類と特定のフルオロアミンとを反応させる方法により、該光学活性ジオール類の保護基の導入、及び医薬品等の機能化学品用途に於いて有用な光学活性フルオロ化合物、或いは光学活性フルオロアルコールを光学的に高純度かつ高収率でしかも簡便に製造することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0009】

原料として用いられる光学活性ジオール類は一般式 2 で示される。R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、及び R<sub>6</sub> は水素原子、若しくは置換基を有することのあるアルキル基又はアリール基であり、これらが結合している炭素原子は何れも不斉炭素となっている。したがって、R<sub>3</sub> と R<sub>4</sub> は常に異なる置換基となっており、R<sub>5</sub> と R<sub>6</sub> もまた常に異なる置換基となっている。n はゼロ以上の整数を示す。

【化 9】



(2)

具体例としては (2R, 3R)-ブタン-2, 3-ジオール、(2S, 3S)-ブタン-2, 3-ジオール、(2R, 4R)-ペンタン-2, 4-ジオール、(2S, 4S)-ペンタン-2, 4-ジオール、(1R, 2R)-ジフェニルエタン-1, 2-ジオール、(1S, 2S)-ジフェニルエタン-1, 2-ジオール等といった光学活性ジオール類の他、糖類の水酸基に保護基を付けてジオール構造にした化合物、例えば 1, 2; 5, 6-O-ジシクロヘキシリデン-D-マンニトールの様な化合物も用いることができる。

【0010】

フッ素化反応に用いる一般式 1 で示されるフルオロアミンとしては、N, N-ジメチル-α, α-ジフルオロメチルアミン、N, N-ジエチル-α, α-ジフルオロメチルアミン、N, N-ジ(n-プロピル)-α, α-ジフルオロメチルアミン、N, N-ジ(イソブ



ロピル) -  $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジフルオロメチルアミン、N, N-ジ(n-ブチル) -  $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジフルオロメチルアミン、N, N-ジメチル -  $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジフルオロエチルアミン、N, N-ジメチル -  $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジフルオロプロピルアミン、N, N-ジメチルペンタフルオロエチルアミン、N, N-ジメチルシアノ -  $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジフルオロエチルアミン、N, N-ジメチル -  $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジフルオロ -  $\alpha$ -シクロプロピルアミン、N, N-ジエチル -  $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジフルオロ(3-メチル)ベンジルアミン、及びN, N-ジエチル -  $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジフルオロ(2-メトキシ)ベンジルアミン等をあげることができる。これらの化合物は、例えば特開2003-64034号公報に記載の方法で合成することができる。

#### 【0011】

反応は、回分式、半回分式、或いは連続方式での実施が可能であり、通常の熱反応、若しくはマイクロ波及び／又はマイクロ波近傍の電磁波の照射下に反応を行うことができる。反応温度は、通常200℃以下で実施することが好ましく、室温から150℃の温度範囲が特に好ましい。また振動数が0.3から300GHzの範囲のマイクロ波、或いは1GHz以下又は30から300GHzのマイクロ波近傍の電磁波を照射して反応を行うことができる。該電磁波は、連続的、或いは断続的に温度を制御しながら行うなどして照射することができる。

#### 【0012】

フルオロアミンの使用量は、対象となる基質の水酸基1モルに対して1モル以上用いる事が好ましいが、過剰、或いは化学量論的に不足のまま反応させても良い。反応時間は、熱反応では10分から360分の範囲が好ましい。マイクロ波及び／又はマイクロ波近傍の電磁波の照射下に反応を行う場合は、0.1分から180分の範囲が好ましいが、更に長時間照射することも出来る。該フッ素化反応を進行させる上で溶媒を用いる必要は無いが、攪拌を充分行うためや温度上昇を防ぐために溶媒を用いても良い。好ましい溶媒は、基質、フルオロアミンや生成物に対して不活性な脂肪族炭化水素、芳香族炭化水素、ハロゲン化炭化水素、芳香族ハロゲン化炭化水素、ニトリル類、エーテル類等であり、適宜これらから選択し、必要に応じてこれらを組み合わせて用いることも出来る。

#### 【0013】

上記の方法によって得られる光学活性フルオロ化合物は一般式3に示す様なエステル結合を含んでいる。この化合物から光学活性フルオロアルコールを得たい場合には必要に応じて公知の方法、例えばエステル交換反応や酸、アルカリ又は生体触媒等による加水分解反応によって容易に得ることができる。

#### 【実施例】

##### 【0014】

以下、実施例によって本発明を更に詳細に説明する。尚、本発明はこれらの例によって限定されるものではない。

##### 参考例1

N, N-ジエチル -  $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジフルオロ(3-メチル)ベンジルアミンの合成

a) N, N-ジエチル -  $\alpha$ -クロロメタトルイルアミジウムクロリドの合成

三つ口フラスコ(300mL)に、窒素雰囲気下、オキサリルクロリド25g(0.197mol)を含む四塩化炭素溶液125gを仕込んだ。フラスコを氷冷し、攪拌しながらN, N-ジメチルメタトルアミド45g(0.236mol)を20分かけて滴下した。滴下終了後、同温度で10分保持し、内容物温度を50℃とした後、一時間反応を行った。反応時にガス発生が観察され、その後白色の固体が析出した。得られた析出物を濾別し四塩化炭素、n-ヘキサンで洗浄後乾燥し、N, N-ジエチル -  $\alpha$ -クロロメチトルイルアミジウムクロリド47.5gを得た(収率98%)。

b) N, N-ジエチル -  $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジフルオロ(3-メチル)ベンジルアミンの合成

三つ口フラスコ(500mL)に、先に合成したN, N-ジエチル -  $\alpha$ -クロロメタトルイルアミジウムクロリド25g(0.1mol)とスプレードライしたフッ化カリウム23.5g(0.4mol:森田化学品)、アセトニトリル250gを仕込み、窒素雰囲気下にアセトニトリルの還流温度で18時間反応を行った。反応終了後、室温まで冷却して

濾過を行った。この濾液をエバポレーターで濃縮後蒸留によりN, N-ジエチル- $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジフルオロ- (3-メチル) ベンジルアミン 13 gを得た (収率 60%)。以下の記述においてN, N-ジエチル- $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジフルオロ- (3-メチル) ベンジルアミンを「フッ素化剤A」略すことがある。

#### 【0015】

##### 参考例 2

N, N-ジエチル- $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジフルオロ- (2-メトキシ) ベンジルアミンの合成

##### a) 2-メトキシ-N, N-ジエチルベンズアミドの合成

200 mL の 4 つ口フラスコにジエチルアミン 25.8 g (0.352 mol) のトルエン溶液 (トルエン 30.8 g) を入れ、氷冷下で急激な発熱が起きないように 2-メトキシ安息香酸クロリド 20 g (0.117 mol) のトルエン溶液 (トルエン 10.0 g) をゆっくり滴下した。全液加えた後、水でアミンの塩酸塩を抽出、除去した。得られたトルエン層を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、溶媒留去により 2-メトキシ-N, N-ジエチルベンズアミド 22.8 gを得た (収率 94%)。

##### b) N, N-ジエチル- $\alpha$ -クロロ- (2-メトキシ) フェニルアミジウムクロリドの合成

200 mL の 4 つ口フラスコを窒素で置換し、オキサリルクロリドの 45% 四塩化炭素溶液 (オキサリルクロリド: 24.5 g, 0.193 mol) を加え、室温、窒素雰囲気下、先に合成した 2-メトキシ-N, N-ジエチルベンズアミド 20.1 g (0.0965 mol) を滴下した (内温が 5℃ 上昇)。滴下終了後 53℃ で 5 時間加熱撹拌すると、反応液は 2 層分離した。反応停止後溶媒を留去し、粘性液体を得た。グローブボックス中放置すると茶色固体が析出した (収量 26.6 g)。ヘキサンおよび四塩化炭素で洗浄後乾燥し、N, N-ジエチル- $\alpha$ -クロロ- (2-メトキシ) フェニルアミジウムクロリド 21.4 gを得た (収率 80%)。

##### c) N, N-ジエチル- $\alpha$ , $\alpha$ -ジフルオロ- (2-メトキシ) ベンジルアミンの合成

グローブボックス中、100 mL の三つ口フラスコに先に合成した N, N-ジエチル- $\alpha$ -クロロ- (2-メトキシ) フェニルアミジウムクロリド 5.0 g (0.018 mol)、アセトニトリル 50 g、スプレードライしたフッ化カリウム 4.4 g (0.076 mol: 森田化学品) を仕込み、窒素雰囲気下、80℃ で 20 時間反応させた。反応停止後、室温に戻し、グローブボックス中で濾過、洗浄した。得られた溶液をエバポレーターで濃縮後、蒸留により N, N-ジエチル- $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジフルオロ- (2-メトキシ) ベンジルアミン 3.51 gを得た (収率 67%)。以下の記述において N, N-ジエチル- $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジフルオロ- (2-メトキシ) ベンジルアミンを「フッ素化剤 B」と略すことがある。

#### 【0016】

##### 参考例 3

本発明のフルオロアミンの熱安定性を、示差走査熱量計 (DSC) 及び暴走反応測定試験 (ARC) により評価した。フッ素化剤 A 及びフッ素化剤 B の測定結果とジエチルアミノ三フッ化硫黄 (DAST) 及び 2, 2, -ジフルオロ-1, 3-ジメチルイミダゾリジン (DFI) の文献値 (非特許文献 4, 5 参照) を併せて表 1 に記載する。

【表 1】

表 1

フッ素化剤の種類	DSC			ARC
	発熱開始温度 (°C)	ピークトップ (°C)	発熱量 (kJ/g)	発熱開始温度 (°C)
フッ素化剤A	210	280	0.34	180
フッ素化剤B	210	255	0.24	159
DAST	118	149	2.1	85
DFI	171	225	0.66	151

表 1 より、本発明で使用するフルオロアミン（フッ素化剤 A、B）は従来のフッ素化剤と比較して DSC 測定での発熱量が低く、ARC 測定での発熱開始温度が高い等、熱的に格段に安定であることがわかる。

## 【0017】

## 実施例 1 (2S, 4S) - ペンタン-2, 4 - ジオールのフッ素化

テフロン（登録商標）PFA 容器に (2S, 4S) - ペンタン-2, 4 - ジオール (1 mmol)、ジオキサン (1 mL)、フッ素化剤 A (1 mmol) を入れ、良くかき混ぜた後、マイクロ波照射器（シャープ製、2.45 GHz、500 W）に入れ 10 分間マイクロ波を照射した。冷却後、更にフッ素化剤 A (1 mmol) を加え、再度マイクロ波を 10 分間照射した。室温まで冷却した後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、エーテルで抽出した (40 mL、3 回)。硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮、シリカゲルカラムクロマトで分離精製した。目的物である (2S, 4R) - 2 - (3 - メチルベンゾイルオキシ) - 4 - フルオロペンタンが収率 78%、光学純度 100% で得られた。

## 【0018】

## 比較例 1 (2S, 4S) - ペンタン-2, 4 - ジオールのフッ素化

実施例 1 においてフッ素化剤 A のかわりに 2, 2 - ジフルオロ-1, 3 - ジメチルイミダゾリジン (DFI; 1 mmol) を加えてマイクロ波照射器（シャープ製、2.45 GHz、500 W）に入れマイクロ波の照射を始めたところ、暴走反応がおこり、反応液が容器外に飛散したため反応を完結することは出来なかった。

## 【0019】

## 実施例 2 (2R, 4R) - ペンタン-2, 4 - ジオールのフッ素化

テフロン（登録商標）PFA 容器に (2R, 4R) - ペンタン-2, 4 - ジオール (1 mmol)、ジグライム (1 mL)、フッ素化剤 A (2 mmol) を入れ、100°C、1 時間反応させた。室温まで冷却した後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、エーテルで抽出した (40 mL、3 回)。硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮、シリカゲルカラムクロマトで分離精製した。目的物である (2R, 4S) - 2 - (3 - メチルベンゾイルオキシ) - 4 - フルオロペンタンが収率 65%、光学純度 100% で得られた。

## 【0020】

## 比較例 2 (2R, 4R) - ペンタン-2, 4 - ジオールのフッ素化

テフロン（登録商標）PFA 容器に (2R, 4R) - ペンタン-2, 4 - ジオール (1 mmol)、ジクロロメタン (1 mL) を入れたものを氷冷し、窒素雰囲気下に攪拌しながら、フッ素化剤である N, N - ジエチルアミノ三フッ化硫黄 (DAST; 1 mmol) を滴下した。滴下終了後 15 分間反応を行った。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、エーテルで抽出した (40 mL、3 回)。硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮、シリカゲルカラムクロマトで分離精製した。目的とする光学活性フルオロヒドリンは生成しておらず、2, 4 - ジフルオロペンタンのラセミ化合物が収率 34% で得られた。

## 【0021】

実施例 3 (1R, 2R) - 1, 2-ジフェニルエタン-1, 2-ジオールのフッ素化

テフロン(登録商標) PFA 容器に (1R, 2R) - 1, 2-ジフェニルエタン-1, 2-ジオール (1 mmol)、フッ素化剤 A (2 mmol) を入れ、140℃、1時間反応させた。室温まで冷却した後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、エーテルで抽出した (40 mL、3回)。硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮、シリカゲルカラムクロマトで分離精製した。目的物である (1R, 2S) - 1, 2-ジフェニル-1-(3-メチルベンゾイルオキシ) - 2-フルオロエタンが収率 83%、光学純度 100% で得られた。

## 【0022】

実施例 4 (1S, 2S) - 1, 2-ジフェニルエタン-1, 2-ジオールのフッ素化

テフロン(登録商標) PFA 容器に (1S, 2S) - 1, 2-ジフェニルエタン-1, 2-ジオール (1 mmol)、フッ素化剤 B (2 mmol) を入れ、140℃、1時間反応させた。室温まで冷却した後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、エーテルで抽出した (40 mL、3回)。硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮、シリカゲルカラムクロマトで分離精製した。目的物である (1S, 2R) - 1, 2-ジフェニル-1-(2-メトキシベンゾイルオキシ) - 2-フルオロエタンが収率 87%、光学純度 100% で得られた。

## 【0023】

実施例 5 (2R, 3R) - ブタン-2, 3-ジオールのフッ素化

テフロン(登録商標) PFA 容器に (2R, 3R) - ブタン-2, 3-ジオール (1 mmol)、ジグライム (1 mL)、フッ素化剤 A (2 mmol) を入れ、100℃、3時間反応させた。室温まで冷却した後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、エーテルで抽出した (40 mL、3回)。硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮、シリカゲルカラムクロマトで分離精製する。目的物である (2R, 3S) - 2-(3-メチルベンゾイルオキシ) - 3-フルオロブタンが収率 83%、光学純度 100% で得られた。

## 【0024】

実施例 6 (2S, 3S) - ブタン-2, 3-ジオールのフッ素化

テフロン(登録商標) PFA 容器に (2S, 3S) - ブタン-2, 3-ジオール (1 mmol)、ジグライム (1 mL)、フッ素化剤 B (2 mmol) を入れ、100℃、3時間反応させた。室温まで冷却した後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、エーテルで抽出した (40 mL、3回)。硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮、シリカゲルカラムクロマトで分離精製する。目的物である (2S, 3R) - 2-(2-メトキシベンゾイルオキシ) - 3-フルオロブタンが収率 78%、光学純度 100% で得られた。

## 【0025】

実施例 7 1, 2; 5, 6-O-ジシクロヘキシリデン-D-マンニトールのフッ素化

テフロン(登録商標) PFA 容器に 1, 2; 5, 6-O-ジシクロヘキシリデン-D-マンニトール (1 mmol)、ノナン (1 mL)、フッ素化剤 A (2 mmol) を入れ、良くかき混ぜた後、マイクロ波照射器 (シャープ製、2.45 GHz、500 W) に入れ 10 分間マイクロ波を照射した。室温まで冷却した後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、エーテルで抽出した (40 mL、3回)。硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮、シリカゲルカラムクロマトで分離精製した。目的物である 1, 2; 5, 6-ジシクロヘキシリデン-3-デオキシ-3-フルオロ-4-(3-メチルベンゾイルオキシ) マンニトールが収率 53%、光学純度 100% で得られた。

## 【0026】

実施例 8 (2S, 4R) - 2-(3-メチルベンゾイルオキシ) - 4-フルオロペンタンの加水分解

実施例 1 の方法で得られた (2S, 4R) - 2-(3-メチルベンゾイルオキシ) - 4

ーフルオロペンタン (1 mmol) を 35% 塩酸 (1 mL) と混合し一晩攪拌した。反応生成液に水を加えた後、エーテルで抽出した (40 mL、3 回)。硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮、シリカゲルカラムクロマトで分離精製した。目的物である (2S, 4R) - 4-フルオロペンタン-2-オールが収率 95% で得られた。

【0027】

実施例 9 1, 2; 5, 6-ジシクロヘキシリデン-3-デオキシ-3-フルオロ-4-(3-メチルベンゾイルオキシ) マンニトールの加水分解

実施例 7 の方法で得られた 1, 2; 5, 6-ジシクロヘキシリデン-3-デオキシ-3-フルオロ-4-(3-メチルベンゾイルオキシ) マンニトール (1 mmol) を 35% 塩酸 (1 mL) と混合し一晩攪拌した。反応生成液に水を加えた後、エーテルで抽出した (40 mL、3 回)。硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮、シリカゲルカラムクロマトで分離精製した。目的物である 3-デオキシ-3-フルオロマンニトール [(2R, 3R, 4S, 5R) - 4-フルオロヘキサン-1, 2, 3, 5, 6-ペンタノール] が収率 92% で得られた。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 光学活性ジオールから選択的に光学活性モノフルオロアルコールを製造可能な、光学活性フルオロ化合物を光学的に高純度かつ高収率で、しかも簡便に製造できる方法を提供する。

【解決手段】 本発明に示す光学活性ジオール類と特定のフルオロアミンとを反応させる方法により、該光学活性ジオール類の保護基の導入、及び医薬品等の機能化学品用途に於いて有用な光学活性フルオロ化合物、或いは光学活性フルオロアルコールを光学的に高純度かつ高収率で、しかも簡便に製造することができる。

【選択図】 無し

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2004-061202
受付番号	50400361563
書類名	特許願
担当官	第六担当上席 0095
作成日	平成16年 3月 5日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成16年 3月 4日

特願 2 0 0 4 - 0 6 1 2 0 2

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 4 4 6 6 ]

1. 変更年月日

1 9 9 4 年 7 月 2 6 日

[変更理由]

住所変更

住 所

東京都千代田区丸の内 2 丁目 5 番 2 号

氏 名

三菱瓦斯化学株式会社